

· 综述 ·

负压伤口疗法促进真皮替代物血管化的研究进展

邵华伟 王新刚 有传刚 韩春茂

Advances in the research of negative-pressure wound therapy inducing the vascularization of dermal substitute Shao Huawei, Wang Xin'gang, You Chuan'gang, Han Chunmao. Department of Burns, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310009, China
Corresponding author: Han Chunmao, Email: hanchunmao1@126.com

【Abstract】 In clinical practice, skin defects resulted from various acute and chronic diseases occur frequently. Dermal substitute (DS), known as dermal regenerative template, is used more and more widely, but the slow process of vascularization limits its clinical application. At present, there are many strategies developed to enhance the process of vascularization, such as modifying the structure of dermal scaffolds, prevascularization by seeding stem cells and/or endothelial cells. Recently, negative-pressure wound therapy (NPWT) emerged and rapidly became popular in promoting wound healing due to its intrinsic advantages. Furthermore, some researchers introduced this technique to accelerate the vascularization process of DS. This paper represents a comprehensive overview on the efficiency of NPWT in different combination models, and the related mechanism.

【Key words】 Negative-pressure wound therapy; Neovascularization, pathologic; Wound healing; Dermal substitute

【关键词】 负压伤口疗法; 新生血管化, 病理性; 伤口愈合; 真皮替代物

真皮替代物(DS)的出现为深度皮肤缺损的治疗提供了一种新的选择,但DS血管化偏慢的问题一定程度上阻碍了其进一步的推广和使用。近年来,负压伤口疗法(NPWT)兴起,其在促进创面愈合方面的技术优势逐渐凸显。本文拟对NPWT促进DS血管化的可能机制及NPWT联合不同治疗方法对DS血管化的影响作一综述。

1 DS在创面修复中的作用

DS在真皮重建中具有重要作用,是真皮再生的模板,可减少瘢痕过度增生,控制挛缩,提高创面愈合速度,增加创面愈合后皮肤的弹性、柔软性及机械耐磨性^[1]。DS基本上可分为两大类,即天然DS与人工合成DS。天然DS又称ADM,取材于同种异体皮或异种皮,具有完整的胶原三维结构,生物相容性好,在组织成分上与自体皮肤最接近,代表产品有美国Life Cell公司推出的Alloderm™。人工合成DS又可大致分为无细胞DS和含细胞DS两大类。前者的代表为Yannas和Burke等研制的双层人工皮肤Integra™,后者的代

表是美国Advanced Tissue Science公司生产的Dermagraft™。

真皮组织缺损程度影响着创面愈合过程,而天然DS和人工合成DS一定程度上能弥补真皮组织的缺损,恢复组织的连续性和完整性,为修复细胞的功能、新生血管的形成提供三维支架结构,发挥“模板”样引导作用^[2]。基于经典的“重建阶梯”理念,皮肤移植依然是修复全层皮肤缺损创面的主要方法^[3]。由于全层皮肤缺损创面自然愈合后会形成严重的瘢痕,移植中厚、全厚皮片是很好的选择,但这也意味着供皮区损伤会更大。因此许多学者采用DS+自体刃厚皮片移植进行创面修复,既保证了修复质量,又减少了供区损伤。

采用DS修复创面较传统修复方法有如下优点。(1)DS有一定厚度,修复轻度皮肤软组织缺损凹陷创面时,较单纯刃厚皮片移植修复后外观更加饱满。(2)可用于有骨质、关节、肌腱暴露的创面,这类创面血供差,单纯植皮无法修复,但DS可通过创周肉芽组织摄取营养成分,并逐渐向中心部位扩散而完成血管化,Ⅱ期植皮即可修复创面。(3)可产生新生真皮。(4)在弹性、质地方面远期效果更好^[1,4]。

2 NPWT促进DS血管化的可能机制

NPWT在创面修复中扮演重要角色,具有高效引流、减轻创面水肿、有效控制和减轻感染、促进肉芽组织增生、诱导细胞生长等诸多优点^[5]。可应用于溃疡、窦道、糖尿病足等慢性创面,撕脱伤、烧伤切削痂后的急性创面等多种创面的治疗^[6]。NPWT+DS从一定程度上简化了创面修复的过程,但DS的血管化问题一直是影响其临床应用的难题。目前DS的血管化策略主要包括支架结构和理化性质的修改,如利用生长因子控释体系或基因修饰对支架进行改性、通过接种血管内皮(祖)细胞预构血管、移植脂肪来源的微血管碎片组织加速血管生成、利用三维打印技术准确构建支架结构、利用微流体技术体外预构支架、调节微小RNA调控信号通路影响血管新生、构造具有光合作用的支架等^[7]。

NPWT用于促进DS血管化是近年出现的方法,关于其机制研究比较少,大多是从NPWT促进创面愈合的角度,检测在其作用下DS血管新生指标的变化。研究表明NPWT促进DS血管化的可能机制^[8]如下。(1)减少创面出血及血肿形成,避免DS因血肿阻断发生缺血性坏死。(2)使DS与创面床的接触更加紧密,缩短营养物质及促血管生长因子的传递距离。(3)降低感染风险,有效清除创面分泌物及炎症因子。(4)通过负压对创缘形成物理牵拉力,促进Fb的增殖,保持新生血管网络结构的完整性。(5)通过缺氧诱导因子1 α -血管内皮生长因子途径刺激血管新生。(6)刺激血管内皮细胞的迁移和扩增等。其中NPWT对血管内皮细胞的作用已得到研究证实,有学者将Integra™与Alloderm™、Permacol™、Xenoderm™等几种DS与内皮细胞进行体外共培



DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.08.019

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院烧伤科
通信作者:韩春茂,Email: hanchunmao1@126.com

养,联合 NPWT(分为持续和间断负压)进行实验,结果显示间断模式 NPWT 能够明显促进血管内皮细胞在培养基中的迁移和扩增(Integra™最明显),约每天 80 μm ,并推论 7 d 左右可以形成血管样组织,这与在人体研究中的结果^[9]相符。另有学者完善了这项实验,并证实在负压条件下迁移和扩增的血管内皮细胞,其功能并未受到影响^[10]。

3 NPWT 联合不同治疗方法对 DS 血管化的影响

临床上移植 DS 用于创面修复的方法,根据手术次数的不同,主要分为“两步法移植(TSP)”和“一步法移植(OSP)”。NPWT 可与上述 2 种方法联用。

3.1 NPWT + TSP

以 Integra™为例,TSP 是指在完成创面床准备后,I 期手术将其用于创面覆盖,2~3 周后揭去表层硅胶膜,再行 II 期手术移植表皮并完成创面修复。这种方法的优点是真皮重建一旦成功,将会大大提升 II 期植皮的成功率;但不足是需要 2 次手术完成创面修复,修复时间长、感染并发症的风险高等^[11]。

NPWT + TSP 的临床疗效差异较大。一项针对整形创面的前瞻性研究表明,NPWT 并不能加速 DS 的血管化,研究者对所有创面均采用 NPWT + TSP 的方法修复,术后 7、14、21、28 d,DS 中新生血管的比例分别为 0、20%、60%、81%,其中术后 14、21 d DS 中新生血管的比例与临床上不采用 NPWT 仅 DS 植皮的同时相点结果相仿;另该研究中 TSP 间隔时间平均 33 d,植皮成活率平均 95%^[12]。然而另一项以皮肤缺损患者为研究对象的研究表明,NPWT 能加速 DS 的血管化,NPWT 组患者采用 NPWT + DS,对照组患者不使用 NPWT,结果显示 NPWT 组患者 2 次手术时间间隔明显缩短,植皮成活率显著提高;但 NPWT 组中加入了纤维蛋白凝胶,影响了对 NPWT 治疗效果的判断^[13]。还有学者运用 NPWT + TSP 治疗人四肢复杂创面,结果显示可缩短 2 次手术时间间隔至 4~11 d(平均 7.25 d),DS 成活率平均 93%,植皮成活率平均 96%^[14]。

3.2 NPWT + OSP

以 Integra™为例,OSP 是指在完成创面床准备后,利用 Integra™基质复合自体刃厚皮联合移植一次性手术完成创面修复。这种方法的优点是操作简单,治疗时间短;不足是底层基质血管化不足发生刃厚皮片坏死的概率增大。DS 在早期可以很好地实现创面覆盖和抑制创面收缩,但远期抑制瘢痕形成的效果尚存争议^[15]。

一项纳入 86 例患者的多中心随机对照试验中,对负压治疗组 III 度烧伤创面以 Matriderm™作为 DS,采用 NPWT + OSP 治疗 3~5 d,植皮成活率达到 95%,与采用传统方法,不使用 NPWT 的对照组植皮成活率没有明显差异,但是术后 12 个月随访,负压治疗组患者瘢痕增生较轻,瘢痕弹性更佳^[16]。说明联合负压技术,可提高复合移植的效果,减轻瘢痕增生。有学者采用纱布为材料的简易负压 + OSP,取得了很好的疗效,植皮成活率达到 94%^[17]。也有学者利用单纯脱细胞真皮支架联合 NPWT 治疗患者下肢慢性难愈性溃疡(平均面积 13 cm^2),也取得了良好的效果,治疗 6 个月后创面平均缩小 87%,60% 以上的创面完全愈合^[18]。

4 负压调节参数对 DS 血管化的影响

4.1 负压值

Argenta 等^[19]研究证明,负压值为 -16.7 kPa 时,能最大限度增加创周及基底的血流量,因此长期以来使用 NPWT 时,负压值一般设定为 -16.7 kPa。但对一些特殊创面,如糖尿病足、动脉性溃疡等缺血性创面,以及当负压敷料覆盖面积较大时,是否仍采用 -16.7 kPa 的负压,值得商榷。另外,三维多孔结构是 DS 的重要参数,合适的三维多孔结构有利于细胞的黏附、增殖和功能化,同时可为组织血管的长入提供空间支持。但在负压环境中三维结构被压缩,过大的负压可能破坏这种结构并阻碍血管化。

4.2 负压运行模式

负压运行模式一般分为持续性和间断性。有学者认为间断性负压吸引可以加速内皮细胞在 DS 中的迁移并激发更强烈的血管长入反应,Integra™的海绵状多孔结构更有利于负压作用的传递^[9]。相关研究也证明,与持续性 NPWT 相比,间断性 NPWT 更有利于内皮细胞的迁移、增殖及表型的转化^[10]。另有学者采用一种特殊的间断性负压运行模式即循环模式,治疗过程中,负压值并不归零,而是在设定负压值和 -16.7 kPa 之间波动。有研究显示,采用循环 NPWT 模式治疗的猪全层皮肤缺损灌注水平较采用持续 NPWT 模式及传统间断 NPWT 模式的创面明显增加,且新生血管数量更多^[20]。因此间断性负压模式是目前较推荐的运行模式。

5 争论与假说

目前关于 NPWT 是否促进 DS 血管化方面的争论焦点在于 NPWT + DS 的疗效方面。虽然有大量的临床研究表明 NPWT 能促进 DS 的血管化,但仍有专家表达了不同意见,并对 Bloemen 等^[16]的研究结果表示质疑,认为在 OSP 中,DS 在未血管化前会阻碍移植的自体皮片获取养分,从而导致植皮失败。并指出研究中所选取的创面面积偏小且并非全部为 III 度创面,因此若采用大张自体皮移植,从住院时间、植皮成活率及远期瘢痕的抑制等方面来看都是更好的选择^[21]。另外这种治疗方法的经济效益也是有争议的,虽然针对烧伤创面治疗的研究表明,从长期来看,综合创面早期修复及后期瘢痕治疗的费用,NPWT + DS 组患者的支出与其他治疗方法组之间没有明显差异^[22]。

目前,公认的 2 种血管新生机制为血管生成(angio genesis)和血管形成(vascularization),血管生成是指在原有血管网的基础上,通过血管内皮细胞出芽形成新生血管的复杂过程。血管形成则是内皮细胞或内皮祖细胞自发形成管状结构,并与原有血管网对接形成新血管的过程。新生血管是营养物质传递的途径,但在 OSP 早期 DS 未血管化之前,移植表皮的营养供应实际上是被抑制的。考虑到 NPWT 能够缩短创面床到移植表皮之间的弥散距离,及时抽吸创面渗液,减轻水肿,并能改善局部血流状况,抑制细菌定植,有学者提出了营养物质的“简单扩散”假说,认为 NPWT 创造出一个相对紧密、潮湿的环境,营养物质在 DS 未完全血管化之前通过“简单扩散”的方式为移植表皮提供营养^[23]。

在大多数研究中,无论是 NPWT + TSP 还是 NPWT + OSP,DS 在移植前都经过了“打孔”处理,虽然这样做的目的

是为了加强引流、避免积液,但显而易见的是,随着“空隙”的增大,移植表皮与创面床的接触面积也增大,移植植物可以通过经典的营养供应方式成活,DS 的完全血管化时间甚至可能晚于移植表皮的血管化时间。

6 总结与展望

越来越多的证据表明 NPWT 能促进 DS 的血管化,并且简化创面修复过程,但目前多中心、随机对照研究依然偏少,证据的强度依然偏弱。其次,虽然 NPWT 促进 DS 成活的大体机制在很多动物实验模型中得到了证实,但仍存在着一些争论,比如血管化进程、营养物质的传递途径、预后的皮肤质量等。另外,NPWT 的调节参数,如负压值、负压运行模式、负压材料的性质、负压冲洗等对 DS 血管化也起着重要作用,如何筛选出最优的负压模式也值得考虑。

参考文献

- [1] van der Veen VC, Boekema BK, Ulrich MM, et al. New dermal substitutes[J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19 Suppl 1: S59-65. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00713.x.
- [2] Bhardwaj N, Devi D, Mandal BB. Tissue-engineered cartilage: the crossroads of biomaterials, cells and stimulating factors[J]. *Macromol Biosci*, 2015, 15(2): 153-182. DOI: 10.1002/mabi.201400335.
- [3] Janis JE, Kwon RK, Attinger CE. The new reconstructive ladder: modifications to the traditional model[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127 Suppl 1: S205-212. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318201271c.
- [4] Buchanan PJ, Kung TA, Cederna PS. Evidence-based medicine: wound closure[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 138(3 Suppl): S257-270. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002775.
- [5] Huang C, Leavitt T, Bayer LR, et al. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing[J]. *Curr Probl Surg*, 2014, 51(7): 301-331. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001.
- [6] Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: past, present and future [J]. *Int Wound J*, 2013, 10 Suppl 1: S15-19. DOI: 10.1111/iwj.12170.
- [7] Frueh FS, Menger MD, Lindenblatt N, et al. Current and emerging vascularization strategies in skin tissue engineering[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2017, 37(5): 613-625. DOI: 10.1080/07388551.2016.1209157.
- [8] Erba P, Ogawa R, Ackermann M, et al. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy [J]. *Ann Surg*, 2011, 253(2): 402-409. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820563a8.
- [9] Potter MJ, Banwell P, Baldwin C, et al. In vitro optimisation of topical negative pressure regimens for angiogenesis into synthetic dermal replacements[J]. *Burns*, 2008, 34(2): 164-174. DOI: 10.1016/j.burns.2007.06.020.
- [10] Baldwin C, Potter M, Clayton E, et al. Topical negative pressure stimulates endothelial migration and proliferation[J]. *Ann Plast Surg*, 2009, 62(1): 92-96. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31817762fd.
- [11] Chua AW, Khoo YC, Tan BK, et al. Skin tissue engineering advances in severe burns: review and therapeutic applications[J]. *Burns Trauma*, 2016, 4: 3. DOI: 10.1186/s41038-016-0027-y.
- [12] Moiemens NS, Yarrow J, Kamel D, et al. Topical negative pressure therapy: does it accelerate neovascularisation within the dermal regeneration template, Integra? A prospective histological in vivo study[J]. *Burns*, 2010, 36(6): 764-768. DOI: 10.1016/j.burns.2010.04.011.
- [13] Jeschke MG, Rose C, Angele P, et al. Development of new reconstructive techniques: use of integra in combination with fibrin glue and negative-pressure therapy for reconstruction of acute and chronic wounds[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2004, 113(2): 525-530. DOI: 10.1097/01.PRS.0000100813.39746.5A.
- [14] Molnar JA, Defranzo AJ, Hadaegh A, et al. Acceleration of integra incorporation in complex tissue defects with subatmospheric pressure[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2004, 113(5): 1339-1346. DOI: 10.1097/01.PRS.0000112746.67050.68.
- [15] Demircan M, Cicek T, Yetis MI. Preliminary results in single-step wound closure procedure of full-thickness facial burns in children by using the collagen-elastin matrix and review of pediatric facial burns[J]. *Burns*, 2015, 41(6): 1268-1274. DOI: 10.1016/j.burns.2015.01.007.
- [16] Bloemen MC, van der Wal MB, Verhaegen PD, et al. Clinical effectiveness of dermal substitution in burns by topical negative pressure: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Wound Repair Regen*, 2012, 20(6): 797-805. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00845.x.
- [17] Goutos I, Ghosh SJ. Gauze-based negative pressure wound therapy as an adjunct to collagen-elastin [corrected] dermal template resurfacing[J]. *J Wound Care*, 2011, 20(2): 55-56, 58, 60. DOI: 10.12968/jowc.2011.20.2.55.
- [18] Greaves NS, Benatar B, Baguneid M, et al. Single-stage application of a novel decellularized dermis for treatment-resistant lower limb ulcers: positive outcomes assessed by SIAscopy, laser perfusion, and 3D imaging, with sequential timed histological analysis[J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(6): 813-822. DOI: 10.1111/wrr.12113.
- [19] Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. [J]. *Ann Plast Surg*, 1997, 38(6): 563-576; discussion 577.
- [20] Lee KN, Ben-Nakhi M, Park EJ, et al. Cyclic negative pressure wound therapy: an alternative mode to intermittent system[J]. *Int Wound J*, 2015, 12(6): 686-692. DOI: 10.1111/iwj.12201.
- [21] Greenhalgh DG. Clinical effectiveness of topical negative pressure for dermal substitutes in burns[J]. *Wound Repair Regen*, 2012, 20(6): 791-792. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00855.x.
- [22] Hop MJ, Bloemen MC, van Baar ME, et al. Cost study of dermal substitutes and topical negative pressure in the surgical treatment of burns [J]. *Burns*, 2014, 40(3): 388-396. DOI: 10.1016/j.burns.2013.08.025.
- [23] Wang X, Zhang Y, Han C. Topical negative pressure improves autograft take by altering nutrient diffusion: a hypothesis [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 61-63. DOI: 10.12659/MSM.889861.

(收稿日期:2017-03-25)

(本文编辑:贾津津)

本文引用格式

邵华伟, 王新刚, 有传刚, 等. 负压伤口疗法促进真皮替代物血管化的研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33(8): 523-525. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.08.019.

Shao HW, Wang XG, You CG, et al. Advances in the research of negative-pressure wound therapy inducing the vascularization of dermal substitute[J]. *Chin J Burns*, 2017, 33(8): 523-525. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.08.019.